

平成 27 年 8 月 20 日

博士論文審査結果報告書

報告番号

学籍番号

1229022021

氏 名

小野 允寛

論文審査員

主 査（教授） 小野口昌久

副 査（教授） 柴 和弘

副 査（教授） 川井 恵一



論文題名 $[^{14}\text{C}]$ Fluciclovine (alias *anti*- $[^{14}\text{C}]$ FACBC) uptake and ASCT2 expression in castration-resistant prostate cancer cells.

【論文内容の要旨】

$[^{18}\text{F}]$ Fluciclovine は、初発前立腺癌及び脳腫瘍を対象とした臨床試験が進行中の腫瘍診断用 PET 薬剤である。著者らはヒト由来前立腺癌及び脳腫瘍細胞株において、 $[^{18}\text{F}]$ fluciclovine はアミノ酸トランスポーター (AAT) の ASCT2 によって取り込まれることを報告した。さらに、前立腺癌の細胞増殖は、男性ホルモンであるアンドロゲン受容体を介して制御されており、ヒト由来前立腺癌細胞株でもアンドロゲンにより細胞増殖が亢進するとともに ASCT2 の発現も上昇し、それに伴い $[^{18}\text{F}]$ fluciclovine 集積が上昇することを明らかにした。一方、前立腺癌の治療には、アンドロゲン受容体を遮断し細胞増殖を抑制する抗アンドロゲン薬が用いられるが、長期間使用すると抗アンドロゲン薬に耐性を獲得して去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) という予後不良の病態となることから、 $[^{18}\text{F}]$ fluciclovine の CRPC 診断への応用性を検討した。

実験には、アンドロゲン感受性ヒト由来前立腺癌細胞株 LNCaP、LNCaP をアンドロゲン除去培地で長期間培養してアンドロゲン非感受性となった LNCaP-SF、正常マウス及び去勢マウスに LNCaP 細胞を移植し増殖させた後再度 *in vitro* にて培養して樹立した LN-Pre 及び LN-REC4 の 4 細胞株を用いた。 $[^{14}\text{C}]$ fluciclovine の細胞取込み量の検討から、いずれの細胞株においても Na^+ 依存性 AAT が総取込み量の 88~98% を担っていた。また、 Na^+ 依存性 AAT である ASCT2 の基質となる L-グルタミン及び L-セリンの負荷により、 $[^{14}\text{C}]$ fluciclovine の細胞取込み量が 80% 以上低下したことから、全細胞株で ASCT2 の寄与が大きいと考えられた。一方、ジヒドロテストステロン暴露による ASCT2 発現量の上昇は、LNCaP、LN-Pre 及び LN-REC4 で見られたが、LNCaP-SF では認められなかった。さらに、ASCT2 の発現上昇に伴い、 $[^{14}\text{C}]$ fluciclovine の細胞取込み量が有意に上昇した。

【審査結果の要旨】

以上、本論文は、 $[^{18}\text{F}]$ fluciclovine-PET が初発前立腺癌だけでなく CRPC 診断にも有用であるとともに、早期の CRPC 治療の指標となる可能性を示したものであり、博士 (保健学) の学位を授与するに十分に値すると評価した。